

Izabela Kupryś-Lipińska<sup>1</sup>, Maciej Kupczyk<sup>1</sup>, Zbigniew Bartuzi<sup>2</sup>, Halina Batura-Gabryel<sup>3</sup>, Ryszarda Chazan<sup>4</sup>, Grzegorz Gajos<sup>5</sup>, Karina Jahnz-Różyk<sup>6</sup>, Marek Kulus<sup>7</sup>, Ryszard Kurzawa<sup>8</sup>, Rafał Pawliczak<sup>9</sup>, Piotr Kuna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński

<sup>6</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>8</sup>Klinika Alergologii i Pneumonologii Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc OT w Rabce Zdroju

<sup>9</sup>Zakład Immunopatologii Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii, Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Stanowisko grupy ekspertów dotyczące miejsca Comboterolu<sup>®</sup> w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce

Praca powstała dzięki grantowi edukacyjnemu firmy LEK-AM Sp. z o.o.

### Streszczenie

Comboterol<sup>®</sup> jest nowym lekiem generycznym zawierającym w swym składzie ksynafrican salmeterolu w dawce 25 µg i propionian flutykazonu w dawkach 125 µg lub 250 µg. Preparat jest produkowany w postaci zawiesiny do inhalacji z urządzenia typu pMDI wyposażonego w licznik dawek, w którym nośnikiem aerozolu jest hydrofluoroalkan. Zarejestrowany jest do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednocześnie stosowanie długodziałającego β<sub>2</sub>-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótkodziałającego β<sub>2</sub>-mimetyku stosowanego doraźnie, lub u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długodziałającym β<sub>2</sub>-mimetykiem. Autorzy pracy omawiają cech szczególne nowego leku, wyniki badań z zastosowaniem Comboterolu<sup>®</sup> oraz wskazują na jego miejsce w leczeniu astmy w świetle rekomendacji ekspertów *Global Initiative for Asthma* (GINA).

**Słowa kluczowe:** flutykazon, salmeterol, Comboterol<sup>®</sup>, kontrola astmy, rekomendacje GINA

**Adv. Respir. Med. 2017; 85 (supl. III): 29–35**

### Wstęp

Dnia 6 kwietnia 2017 roku w Warszawie odbyło się spotkanie grupy ekspertów w celu określenia miejsca nowego produktu leczniczego Comboterol<sup>®</sup> w terapii astmy. Lek ten został zarejestrowany w Polsce 8 grudnia 2016 roku do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednocześnie stosowanie długodziałającego β<sub>2</sub>-mimetyku (LABA, *long-acting beta-agonists*) i wziewnego kortykosteroidu (wGKS): u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować

mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótkodziałającego β<sub>2</sub>-mimetyku stosowanego doraźnie, lub u pacjentów, u których objawy astmy można opanować, stosując wGKS i LABA.

Comboterol<sup>®</sup> jest lekiem złożonym zawierającym w swym składzie ksynafrican salmeterolu w dawce 25 µg i propionianu flutykazonu w dawce 125 µg lub 250 µg. Preparat jest produkowany w postaci zawiesiny do inhalacji z urządzenia typu pMDI (*metered-dose inhaler*) wyposażonego w licznik dawek, w którym nośnikiem aerozolu jest hydrofluoroalkan (HFA) [1].

## Zalecenia dotyczące terapii astmy według GINA

### Kontrola astmy

Celem leczenia astmy zgodnie z rekomendacjami ekspertów *Global Initiative for Asthma* (GINA) jest osiągnięcie pełnej kontroli choroby rozumianej jako opanowanie bieżących objawów (bez objawów dziennych i nocnych, bez konieczności użycia leków ratunkowych oraz bez wpływu choroby na aktywność życiową) i minimalizację przyszłego ryzyka (redukcję zaostreżeń do zera, utrzymanie prawidłowej funkcji płuc i unikanie objawów niepożądanych związanych z prowadzoną farmakoterapią) [2]. Taki stan, jak wykazały wyniki badań klinicznych, można osiągnąć u większości chorych, stosując właściwą, dostosowaną do przebiegu choroby farmakoterapię [3].

### Aerzoloterapia

Podstawą leczenia astmy jest aerzoloterapia [2]. Droga inhalacyjna pozwala na szybkie dostarczenie substancji czynnych bezpośrednio do miejsca procesu chorobowego — w astmie są to dolne drogi oddechowe. Aerzoloterapia umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków, w porównaniu z innymi drogami podania, o równoważnej skuteczności terapeutycznej i mniejszym działaniu ogólnoustrojowym. Efektywność takiej formy terapii w istotnej mierze zależy od jakości generowanego aerozolu i poprawnej techniki inhalacji.

W układzie oddechowym deponowane są cząstki o średnicy 1–10  $\mu\text{m}$ ; większe niż 10  $\mu\text{m}$  pozostają w jamie ustno-gardłowej i krtani, cząstki wielkości 5–10  $\mu\text{m}$  osiadają w dużych oskrzelach, 1  $\mu\text{m}$  do 5  $\mu\text{m}$  — docierają do małych oskrzeli i oskrzelików płucnych, a poniżej 1  $\mu\text{m}$  — do pęcherzyków płucnych. W terapii astmy istotne znaczenie mają aerozole zawierające cząstki poniżej 5  $\mu\text{m}$ , które stanowią tak zwaną frakcję respirabilną (czyli wnikającą głęboko w drzewo oskrzelowe). Duże cząstki zatrzymują się w jamie ustnej, górnych drogach oddechowych i oskrzelach głównych, najmniejsze zatrzymują się w pęcherzykach płucnych, skąd są wchłaniane lub wydychane z powietrzem wydechowym [4]. Odsetek zawartości drobnych cząstek w dawce aerozolu określa się mianem frakcji drobnych cząstek (FPF, *fine particle fraction*) — im wyższa frakcja, tym lepszy inhalator i większa depozycja leku. Dystrybucja receptorów glikokortykosteroidowych i adrenoreceptorów w drzewie oskrzelowym nie jest jednolita. Największe zagęszczenie receptorów glikokortykosteroidowych jest w oskrzelach o średnicy 0,5–2  $\mu\text{m}$  i tam też w astmie toczy

się najintensywniej proces zapalny [5], dlatego przyjęło się, że optymalna średnica cząstki wGKS powinna mieć nawet 1–2  $\mu\text{m}$ . Gęstość receptorów  $\beta$ 2-adrenergicznych zwiększa się wraz ze spadkiem średnicy dróg oddechowych, aż po pęcherzyki płucne [6], ale mięśniówka gładka odpowiadająca za odwracalne i zmienne ograniczenie przepływu powietrza w astmie obecna jest do poziomu oskrzelików, stąd za optymalną wielkość cząstki aerozolu  $\beta$ 2-agonistów przyjęto średnicę 3–6  $\mu\text{m}$ .

Wielkość depozycji w jamie ustnej przekłada się na bezpieczeństwo terapii. Lek pozostający w jamie ustnej wywiera niepożądane działanie miejscowe, a wchłonięty bezpośrednio przez błonę śluzową jamy ustnej lub połknięty może również wywoływać niepożądane działanie ogólnoustrojowe.

### Zasady farmakoterapii

W terapii astmy stosuje się dwie grupy leków: do pierwszej należą leki kontrolujące przebieg choroby, do drugiej leki ratunkowe. Za najskuteczniejsze leki kontrolujące przebieg astmy uważa się wGKS. Są one zalecane przez ekspertów GINA na wszystkich stopniach leczenia przewlekłej astmy oskrzelowej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę. W przypadku braku skuteczności wziewnych glikokortykosteroidów stosowanych w małych dawkach w monoterapii, eksperci GINA zalecają dodanie drugiego leku kontrolującego chorobę, którym z wyboru ma być długodziałający  $\beta$ 2-agonista (3. stopień terapii wg GINA). Pozwala to na intensyfikację leczenia bez konieczności zwiększania dawki wGKS. Wyniki badań klinicznych pokazują, że dodanie LABA do wGKS zmniejsza objawy astmy dzienne i nocne, poprawia funkcję układu oddechowego, zmniejsza zużycie leków doraźnych oraz zmniejsza częstość zaostreżeń [7], a ponadto jest skuteczniejsze niż zwiększenie dawki wGKS [8]. Zwiększanie dawki wGKS jest dopiero kolejnym krokiem w intensyfikacji leczenia astmy niekontrolowanej. U pacjentów wymagających leczenia skojarzonego wGKS i LABA eksperci GINA zalecają wybór preparatów złożonych zawierających w jednym inhalatorze oba leki. Połączenie wGKS i LABA w jednym inhalatorze zwiększa wygodę oraz bezpieczeństwo terapii [2, 9].

### Właściwości flutykazonu

Propionian flutykazonu (FLU) jest syntetycznym, silnie działającym przeciwzapalnie glikokortykosteroidem wprowadzonym do tera-

pii chorób obturacyjnych w 1993 roku. Obecnie stosuje się go w postaci aerozolu generowanego z indywidualnych inhalatorów ciśnieniowych i proszkowych oraz nebulizatorów. Wyróżnia się spośród innych wziewnych glikokortykosteroidów wysokim powinowactwem do wewnątrzkomórkowego receptora glikokortykosteroidowego ( $18 \times$  wyższym od deksametazonu) i wysoką lipofilnością, co przekłada się na jego silne i długie działanie w oskrzelach. Jednocześnie flutykazon wykazuje bardzo niską biodostępność z jamy ustnej i przewodu pokarmowego ( $< 1\%$ ), szybko i w dużym odsetku wiąże się z białkami osocza, podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, co znacznie ogranicza ryzyko systemowych działań niepożądanych [10, 11].

Skuteczność i bezpieczeństwo flutykazonu w terapii astmy zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i obserwacyjnych z udziałem wielu tysięcy chorych oraz w metaanalizach [12]. U chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc obserwowano niewielki, ale istotny statystycznie wzrost zapadalności na zapalenia płuc [13]. Uważa się jednak, że efekt ten nie jest swoisty dla rodzaju wGKS i występuje w całej grupie wGKS, a korzyści ze stosowania wGKS przeważają istotnie ryzyko nawet w tej grupie chorych [14], która zasadniczo gorzej odpowiada na wGKS i wymaga zastosowania ich większych dawek.

#### Właściwości salmeterolu

Salmeterol (SALM) należy do selektywnych długodziałających agonistów receptora  $\beta_2$  o wolnym początku działania. Po raz pierwszy został zarejestrowany w leczeniu astmy w 1990 roku. Jego skuteczność potwierdzono w licznych badaniach klinicznych, obserwacyjnych i metaanalizach. Salmeterol wśród agonistów receptora  $\beta_2$  wyróżnia bardzo wysoka selektywność do receptorów adrenergicznych określana stosunkiem aktywności  $\beta_2:\beta_1$ , która dla tego leku wynosi  $1:85\ 000$ . Przybliżony początek działania leku to około 30 minut, a czas — powyżej 12 godzin [15]. Cechy te odpowiadają za dobrą tolerancję salmeterolu, szczególnie pod względem bezpieczeństwa kardiologicznego, co potwierdzono w dużym badaniu klinicznym *The Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH) wśród kilku tysięcy chorych [16]. W badaniu tym prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosiło w grupie przyjmującej placebo 24,2%, w grupie otrzymującej salmeterol 22,7%, flutykazon — 24,3%, a kombinację flutykazonu z salmeterolem — 20,8% [17]. W metaanalizie 24 badań z 2015 roku terapia salmeterolem wiąza-

ła się ze statystycznie istotnym spadkiem ryzyka jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR [risk ratio] 0,64, 95% CI [confidence interval] 0,46–0,90). Należy podkreślić, że w przypadku astmy salmeterol nie może być stosowany w monoterapii, podobnie jak inni długodziałający agonści receptorów  $\beta_2$ . Takie wnioski wyciągnięto na podstawie badania *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART) [18] i metaanaliz przeprowadzonych przez ekspertów [19].

#### Skuteczność kliniczna połączenia flutykazonu z salmeterolem

Preparaty złożone w aerozolu suchego proszku zawierające w swym składzie flutykazon i salmeterol zostały wprowadzone do leczenia astmy w 1998 roku, natomiast w postaci aerozolu ciśnieniowego w 1999 roku. Ich skuteczność i bezpieczeństwo badano w wielu programach klinicznych i oceniano w metaanalizach [20].

Wczesną i długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia połączeniem flutykazonu z salmeterolem chorych na astmę pokazał wynik między innymi badania *Gaining Optimal Asthma Control* (GOAL) [21]. Trwało ono 12 miesięcy i wzięło w nim udział 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży. Leczenie prowadzono, zwiększając dawki leków, aż do osiągnięcia pełnej kontroli choroby lub najwyższej dopuszczalnej dawki leku. Wynik wykazał, że kontrolę astmy można uzyskać u większego odsetka pacjentów stosujących preparat złożony zawierający flutykazon i salmeterol w inhalatorze typu DPI (*dry powder inhaler*) w porównaniu z monoterapią flutykazonem DPI. Co więcej, do osiągnięcia kontroli choroby potrzebna była mniejsza dawka wziewnego kortykosteroidu stosowanego w leczeniu skojarzonym w porównaniu z monoterapią wGKS, co zwiększało bezpieczeństwo farmakoterapii.

Efektywność terapii flutykazonem i salmeterolem w inhalatorach typu DPI w porównaniu z monoterapią komponentami w warunkach codziennej praktyki lekarskiej zbadali Lundbäck i wsp. [22]. Obserwowali oni grupę 282 chorych na astmę łagodną i umiarkowaną przez 3 lata leczenia, u których lekarze modyfikowali leczenie w celu osiągnięcia i utrzymania kontroli zgodnie z wytycznymi leczenia astmy. U większości pacjentów lekarze osiągnęli i utrzymali kontrolę astmy przez okres 3 lat, przy czym częściej kontrolę osiągnęli u chorych stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię monokomponentami.

You-Ning i wsp. [23] badali skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego salmeterolem i flutykazonem w inhalatorze typu

pMDI na nośniku HFA (25/125 µg, 2 inhalacje [inh] × 2 dziennie [dz]) w porównaniu z tą samą kombinacją leków w równoważnych dawkach podawaną za pomocą dysku (50/250 µg, 1 inh × 2 dziennie). Do badania włączono 248 pacjentów z astmą umiarkowaną, niekontrolowaną na leczeniu wGKS w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była poprawa szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*). Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w poprawie PEF (40 l/min dla leku badanego, 42 l/min dla leku referencyjnego,  $p < 0,05$ ). Nie odnotowano również istotnych różnic w drugorzędowych parametrach oceny skuteczności leczenia, tj. FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*), objawy dzienne, objawy nocne, dni bez objawów choroby, noce bez objawów choroby oraz zużycie leku ratunkowego. Stosowanie leku w inhalatorze HFA-MDI wiązało się z mniejszą liczbą miejscowych działań niepożądanych, w szczególności upośledzenia fonacji i chrypki.

#### *Badania rejestracyjne i kliniczne Combaterolu®*

W procesie rejestracji leku Combaterol przeprowadzono badania potwierdzające biorównoważność produktu z lekiem referencyjnym (produkt zawierający flutykazon i salmeterol w takich samych dawkach w inhalatorze typu pMDI na nośniku HFA) zgodnie z wymogami *European Medicines Agency* (EMA). Należą do nich badania na impaktorze kaskadowym Andersena oraz badania farmakokinetyki i farmakodynamiki Combaterolu® w porównaniu z lekiem referencyjnym.

Wyniki badań *in vitro* potwierdziły, że Combaterol® jest farmaceutycznie (jakościowo i ilościowo) równoważny w stosunku do produktu odniesienia. Ponadto różnica w masie drobnych cząstek między dwoma produktami w badaniach z i bez komory inhalacyjnej mieści się w zakresie  $\pm 15\%$  wyznaczonym przez EMA. W badaniach *in vivo* wykazano równoważność depozycji płucnej i ekspozycji systemowej z lekiem referencyjnym w inhalatorze pMDI. Na tej podstawie potwierdzono biorównoważność Combaterolu® i przeprowadzono procedury rejestracyjne (dane uzyskane od firmy LEK-AM).

#### *Cechy szczególne Combaterolu®*

Combaterol® to lek zawierający znane substancje o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Jest dozowany z inhalatora ciśnieniowego wyposażonego w licznik dawek.

Nośnikiem dla leku w tym inhalatorze jest HFA [1], co zapewnia optymalną wielkość cząstek wytwarzanego aerozolu (MMAD [*mass median*

*aerodynamic diameter*] 3,5–3,7 µm) (dane z badania rejestracyjnego na impaktorze kaskadowym Andersena, dane z firmy LEK-AM). Wynikiem tego jest bardzo dobra depozycja leku w płucach (do 30% bez komory oraz do 41% z komorą inhalacyjną), co potwierdziły wyniki badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych przeprowadzonych z Combaterolem® (badania rejestracyjne, dane z firmy LEK-AM). Analogicznie MMAD dla aerozolu generowanego z inhalatora typu dysk powszechnie stosowanego w Polsce zawierającego flutykazon i salmeterol wynosi dla FLU 5,4–6,5 µm [24], stąd depozycja leku podanego z inhalatora typu dysk wynosi tylko około 11,9–16,6% [25, 26]. Jak wcześniej podkreślano, jakość aerozolu ma istotne znaczenie dla skuteczności leku podawanego w tej formie oraz dla miejscowej, pozapłucnej i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Ważnym elementem decyzji przy wyborze leku i inhalatora są też preferencje pacjentów. Znanym powszechnie problemem w terapii astmy jest niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Wśród wielu przyczyn pacjenci wymieniają zbyt skomplikowany schemat leczenia, w tym wiele inhalatorów i kłopoty techniczne z użyciem inhalatorów [27]. Combaterol® jest produkowany w postaci inhalatora pMDI powszechnie znanego i akceptowanego przez pacjentów. Bardzo często chorzy uprzednio otrzymują lek ratunkowy właśnie w tego typu inhalatorze, dlatego znają zasady jego użycia. W celu zapewnienia prawidłowej techniki inhalacji zaleca się jednak ciągłe szkolenie i sprawdzanie techniki inhalacji u chorych stosujących aeroszoterapię.

Pacjenci cenią inhalatory ciśnieniowe za małe rozmiary, pewność przyjęcia dawki, wygodę i dyskrecję użycia oraz stałą gotowość do użycia. Dodatkowym atutem Combaterolu® jest licznik dawek, który informuje o ich liczbie pozostającej w inhalatorze i ostrzega przed zbliżającym się końcem leku.

W Polsce obecnie powszechnie stosowane są inhalatory proszkowe zawierające w swym składzie flutykazon i salmeterol. W tej postaci poza lekiem oryginalnym dostępne są dwa leki generyczne. W przypadku połączenia flutykazonu i salmeterolu w inhalatorze ciśnieniowym Combaterol® jest jedynym lekiem generycznym zawierającym flutykazon i salmeterol w pMDI z licznikiem dawek dostępnym cenowo dla polskich pacjentów. Jak już wcześniej wspomniano, aerozol wykorzystujący jako nośnik HFA generowany przez pMDI charakteryzuje się lepszą depozycją w drogach oddechowych. Ważnym elementem

decyzji o wyborze leku i akceptacji terapii przez pacjenta jest też cena. Niski koszt w przypadku Comboterolu® w stosunku do leku oryginalnego umożliwia jego powszechne stosowanie u chorych na astmę. Odpłatność dla chorych za Comboterol® od 1 lipca 2017 roku jest zryczałtowana i wynosi 3,20 PLN, również dla chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i eozynofilowe zapalenie oskrzeli stosujących obie dawki.

#### *Znaczenie leków generycznych w terapii astmy*

Astma oskrzelowa jest chorobą cywilizacyjną powszechnie występującą w Polsce. Uważa się ją wciąż za chorobę nieuleczalną, a jej pierwsze objawy występują zwykle przed 5. rż. Dobrze kontrolowana nie stanowi zagrożenia dla zdrowia i życia i nie upośledza jakości życia chorych. Niekontrolowana naraża na ryzyko nieodwracalnych zaburzeń wentylacji, ciężkich zaostrzeń, hospitalizacji, a nawet przedwczesnego nagłego zgonu. Jest też przyczyną znacznego upośledzenia jakości życia i w znacznym stopniu ogranicza aktywność życiową chorych. Skuteczna i bezpieczna terapia, która zwykle trwa przez większość życia chorego, jest zatem niezbędna dla zapewnienia optymalnego efektu leczenia, a co z tym idzie dobrej jakości życia. Dzięki dostępności różnych preparatów przeciwastmatycznych lekarz obecnie ma możliwość indywidualnego, dostosowanego do ciężkości astmy i ogólnego stanu chorego leczenia. By leczenie przez pacjenta było stosowane właściwie, w planie terapii należy również uwzględnić potrzeby i możliwości samego pacjenta.

W przypadku długotrwałego leczenia, poza medycznymi przesłankami, istotne znaczenie dla jego dostępności mają koszty terapii i to zarówno na poziomie wydatków publicznych, jak i indywidualnych. Niedostępność cenowa leku dla pacjenta jest jedną ze znanych przyczyn zaprzestania leczenia lub redukcji dawek leków bez porozumienia z lekarzem. Prowadzi to do utraty kontroli astmy i wszystkich konsekwencji tego stanu — zarówno zdrowotnych (upośledzenie funkcji płuc, wystąpienie ciężkich zaostrzeń, konieczność hospitalizacji, zagrożenie życia lub jego utrata), jak i finansowych (wzrost kosztów bezpośrednich — hospitalizacje, nieplanowane wizyty, oraz pośrednich — gorsza efektywność zawodowa, czasowa i długotrwała niezdolność do wykonywania pracy zawodowej) [25]. W Polsce na astmę choruje prawie 4 miliony osób [28]. Według raportów GUS astma jest w naszym kraju najpoważniejszym problemem zdrowotnym dzieci, młodzieży i dorosłych do 40. roku życia i to nawet w porównaniu z chorobami układu

krążenia i narządu ruchu [29]. Stąd zarówno efektywność terapii, jak i koszty leczenia astmy mają istotne znaczenie dla budżetu państwa i w sferze dochodów z pracy zawodowej (większość chorych jest aktywnych zawodowo), i wydatków poniesionych na leczenie. Wprowadzanie na rynek leków odtwórczych pozwala na istotne ograniczanie kosztów leczenia zarówno w sferze publicznej, jak i w budżecie domowym. Powoduje to większą dostępność terapii i pozwala na zachowanie ciągłości leczenia. Takie też znaczenie ma wprowadzenie na rynek Comboterolu®. Preparat zawiera leki o wysokiej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa, a wyniki badań rejestracyjnych potwierdziły jego biorównoważność z lekiem referencyjnym. Jego konkurencyjna cena w porównaniu z lekiem referencyjnym powoduje rzeczywistą dostępność dla polskiego pacjenta, który współpłaci za leczenie. W istocie zmniejsza się również dopłata do leczenia ze środków publicznych.

#### *Miejsce Comboterolu® w terapii astmy*

Comboterol® jako lek złożony zawierający w swym składzie wziewny glikokortykosteroid i długodziałającego  $\beta_2$ -agonistę jest zalecany w terapii astmy jako leczenie podtrzymujące u tych pacjentów, u których terapia wziewnym glikokortykosteroidem w niskiej dawce bywa niewystarczająca do opanowania objawów astmy i wymagają oni stosowania intensywniejszej terapii, oraz u tych, u których kontrolę udało się uzyskać na takim leczeniu, czyli od 3. stopnia według GINA (tab. 1). Astma jest chorobą o zmiennym przebiegu i jej leczenie wymaga okresowej zmiany dawek leków. Eksperti GINA zalecają modyfikację leczenia poprzez intensyfikację lub redukcję (często na poziomie dobowej dawki wGKS) w celu dostosowania jej do aktualnego stanu chorego.

Comboterol® jest dostępny w dwóch dawkach: 25/125 oraz 25/250, co zapewnia elastyczność leczenia. W praktyce oznacza to, że jeśli chory nie uzyskuje zadowalającej kontroli objawów, stosując dawkę 25/125 2 × 2 inh, można zmienić preparat na 25/250, przez co zwiększyć dobową dawkę wziewnego glikokortykosteroidu. W przypadku osiągnięcia i utrzymania kontroli u pacjentów stosujących większą dawkę można ją zredukować poprzez zmianę preparatu na produkt zawierający mniejszą dawkę, natomiast redukcję leczenia chorych otrzymujących preparat o najmniejszej nominalnie dawce można przeprowadzić przez zastosowanie inhalacji raz dziennie (2 inh × 1 dziennie rano lub wieczorem w zależności od tego w jakiej porze dnia wystę-

**Tabela 1.** Miejsce Combaterolu® w leczeniu astmy na tle wytycznych GINA 2017 (dla dorosłych i dzieci > 12 rż.)

Stopnie terapii wg GINA	Leczenie dorażne	Preferowane leczenie kontrolujące	
1. stopień	SABA	Nie jest wymagane	
2. stopień		Mała dawka wGKS	
3. stopień	SABA lub mała dawka wGKS/ /formoterol <sup>§</sup>	Mała dawka wGKS/LABA	Combaterol® 25/125 (2 inh × 1 dz)
4. stopień		Średnia/duża dawka wGKS/LABA	Combaterol® 25/125 (2 inh × 2 dz) 25/250 (2 inh × 2 dz)
5. stopień		Średnia/duża dawka wGKS/LABA + dodatkowe leczenie anty-IgE, anty-IL5, tiotropium**	Combaterol® 25/125 (2 inh × 2 dz) 25/250 (2 inh × 2 dz)

wGKS — wziewne glikokortykosteroidy; LABA (*long-acting beta-agonists*) — długodziałający  $\beta_2$ -agoniści; LTRA (*leukotriene receptor antagonist*) — leki antyleukotrienowe; SABA (*short-acting beta-agonists*) — krótkodziałający  $\beta_2$ -agoniści; dGKS — doustne glikokortykosteroidy; \*u pacjentów z ryzykiem zaostrzeń, \*\* tiotropium w inhalatorze Respimat® u pacjentów z wywiadem zaostrzeń; <sup>§</sup>opcja dla pacjentów stosujących preparaty złożone budesonid/formoterol i beklometazon/formoterol o małej dawce wGKS w leczeniu podtrzymującym i dorażnym

pują głównie objawy), co dopuszcza charakterystyka leku [1].

### Podsumowanie

1. Combaterol® jest lekiem przeciwastmatycznym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie do stosowania u chorych na astmę wymagających leczenia skojarzonego wGKS i LABA.
2. Dostępność preparatu w dwóch dawkach zapewnia elastyczność leczenia.
3. Mały poręczny inhalator wyposażony w licznik dawek zapewnia wygodę stosowania leku przez pacjenta.
4. Combaterol® jest jedynym preparatem zawierającym flutyzon i salmeterol w indywidualnym inhalatorze ciśnieniowym z licznikiem dawek realnie dostępnym cenowo dla pacjenta w Polsce.
5. Ze względu na szczególne właściwości Combaterolu®, odróżniające go od produktu referencyjnego stosowanego powszechnie w Polsce (FLU/SALM DPI) — jak mniejsza cząstka i związana z tym około dwukrotnie większa depozycja płucna, grupa ekspertów zaleca przeprowadzenie badania porównującego efektywność kliniczną terapii Combaterolem® z lekiem referencyjnym w inhalatorze DPI zawierającym FLU w dwukrotnie wyższej dawce i SALM w warunkach codziennej praktyki lekarskiej (*real life study*).

### Konflikt interesów

Praca powstała dzięki grantowi edukacyjnemu firmy LEK-AM Sp. z o.o.

### Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Combaterol.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (30.06.2017).
3. Bateman ED, Clark TJH, Frith L, et al. Goal Investigators Group. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study. *J Asthma*. 2007; 44(8): 667–673, doi: [10.1080/02770900701554821](https://doi.org/10.1080/02770900701554821), indexed in Pubmed: [17943579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943579/).
4. Vidgren M. Factors influencing lung deposition of inhaled aerosols. *Eur Respir Rev*. 1994; 18(4): 68–70.
5. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(1): 44–51, indexed in Pubmed: [9257786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9257786/).
6. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132(3): 541–547, doi: [10.1164/arrd.1985.132.3.541](https://doi.org/10.1164/arrd.1985.132.3.541), indexed in Pubmed: [2864008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2864008/).
7. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5): CD005535, doi: [10.1002/14651858.CD005535.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005535.pub2), indexed in Pubmed: [20464739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464739/).
8. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4): CD005533, doi: [10.1002/14651858.CD005533.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005533.pub2), indexed in Pubmed: [20393943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393943/).
9. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10(2): CD010005, doi: [10.1002/14651858.CD010005.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010005.pub2), indexed in Pubmed: [23076961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076961/).
10. Rizzo MC, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(5 Suppl): S198–S205, doi: [10.2223/JPED.1549](https://doi.org/10.2223/JPED.1549), indexed in Pubmed: [17136296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136296/).
11. Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34(1): 1–12, doi: [10.1111/j.1365-2710.2008.00970.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00970.x), indexed in Pubmed: [19125898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19125898/).
12. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2): CD003135, doi: [10.1002/14651858.CD003135.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003135.pub2), indexed in Pubmed: [1554821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1554821/).

- [10.1002/14651858.CD003135.pub2](#), indexed in Pubmed: [15846649](#).
13. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study (PANTHOS). *BMJ*. 2013; 346: f3306, indexed in Pubmed: [23719639](#).
14. EMA/197713/2016: PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Inhaled\\_corticosteroids\\_Article\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500203472.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500203472.pdf).
15. Johnson M. Salmeterol. *Med Res Rev*. 1995; 15(3): 225–257, indexed in Pubmed: [7658751](#).
16. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010; 65(8): 719–725, doi: [10.1136/thx.2010.136077](#), indexed in Pubmed: [20685748](#).
17. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010; 65(8): 719–725, doi: [10.1136/thx.2010.136077](#), indexed in Pubmed: [20685748](#).
18. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129(1): 15–26, doi: [10.1378/chest.129.1.15](#), indexed in Pubmed: [16424409](#).
19. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65(1): 39–43, doi: [10.1136/thx.2009.116608](#), indexed in Pubmed: [20029037](#).
20. Li Ht, Zhang Tt, Zhou H, et al. Combination therapy with the single inhaler salmeterol/fluticasone propionate versus increased doses of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiration*. 2007; 74(1): 33–43, doi: [10.1159/000096023](#), indexed in Pubmed: [17008769](#).
21. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(8): 836–844, doi: [10.1164/rccm.200401-033OC](#), indexed in Pubmed: [15256389](#).
22. Lundbäck Bo, Rönmark E, Lindberg A, et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir Med*. 2009; 103(3): 348–355, doi: [10.1016/j.rmed.2008.10.015](#), indexed in Pubmed: [19042115](#).
23. You-Ning L, Humphries M, Du X, et al. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate delivered via a hydrofluoroalkane metered dose inhaler in Chinese patients with moderate asthma poorly controlled with inhaled corticosteroids. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(7): 754–759, doi: [10.1111/j.1368-5031.2005.00474.x](#), indexed in Pubmed: [15963199](#).
24. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006; 61(5): 518–526, doi: [10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x](#), indexed in Pubmed: [16629778](#).
25. Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(6): 1022–1036, doi: [10.1111/j.1742-1241.2007.01382.x](#), indexed in Pubmed: [17504364](#).
26. Chrystyn H. Methods to identify drug deposition in the lungs following inhalation. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(4): 289–299, indexed in Pubmed: [11318763](#).
27. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych w leczeniu chorób przewlekłych — pneumologia. In: Gaciong Z, Kardas P. ed. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych od przyczyn do praktycznych rozwiązań, Warszawa 2015.
28. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Astma Alergia Immunologia*. 2009; 14(1).
29. Juszczyk G. Analiza potrzeb zdrowotnych osób aktywnych zawodowo w wieku 20–40 lat jako prognoza zmian struktury epidemiologicznej w Polsce. Praca doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny 2008.